

16/5/7
DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

001127061

WPI Acc No: 1974-00656V/197401

Trialkoxycinnamoylamino carboxylic acids - for treatment of heart disorders

Patent Assignee: DEUT GOLD & SILBER AG (DEGS)

Number of Countries: 007 Number of Patents: 007

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
NL 7308432	A					197401 B
BE 801089	A	19731218				197403
DE 2328391	A	19740110				197403
FR 2189030	A	19740301				197412
ZA 7304135	A	19740419				197425
JP 49061136	A	19740613				197433
DD 108524	A	19740920				197448

Priority Applications (No Type Date): AT 725257 A 19720619

Abstract (Basic): NL 7308432 A

Title cpds are of formula (I): where Alk= an opt. unsatd 1-12C alkyl gp substd by CO₂H, CO₂(1-5C alkyl) or carbamoyl, and opt. substd by 1-6C alkylSO₂, 1-6C alkylthio, 1-6C alkoxy, Ph, guanidino, ureido or SH, or by a 5-6 membered thioactone ring; R₄=H or CH₂ or NR₄Alk tog. form a 5-membered satd. ring opt. substd by OH; and R₁=R₃=1-3C alkyl. I are prepd by condensing a trialkoxy cinnamic acid or one of its activated derivs. with HNR₄Alk.

Title Terms: CARBOXYLIC; ACID; TREAT; HEART; DISORDER

Derwent Class: B03; B05

International Patent Class (Additional): A61K-027/00; C07C-103/00;

C07C-147/02; C07C-149/24; C07D-027/04; C07D-063/06

File Segment: CPI

Best Available Copy

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

C07A 23/00
A61K 27/00

BEST COPY

Deutsche Kl.: 12 c, 21
12 p, 2
12 q, 26
30 h, 2/36

Offenlegungsschrift 2328391

Aktenzeichen: P 23 28 391.2

Anmeldetag: 4. Juni 1973

Offenlegungstag: 10. Januar 1974

Anstellungspriorität: —

Unionspriorität

Datum: 19. Juni 1972

Land: Österreich

Aktenzeichen: A5257-72

Bezeichnung: Trialkoxycinnamoylaminocarbonsäuren

Zusatz zu: —

Ausscheidung aus: —

Anmelder: Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt vormals Roessler,
6000 Frankfurt

Vertreter gem. § 16 PatG: —

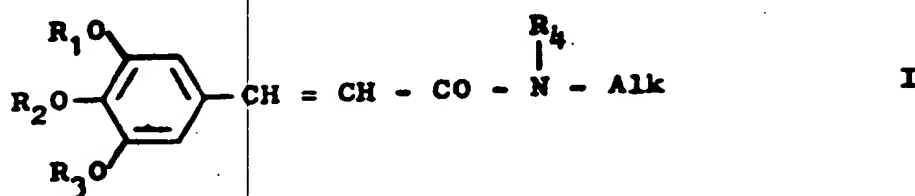
Als Erfinder benannt: Offermanns, Heribert, Dr., 6454 Großauheim; Posselt, Klaus, Dr.,
6400 Bergen-Enkheim

6 Frankfurt (Main), Weissefrauenstrasse 9

2328391

Trialkoxycinnamoylaminocarbonsäuren

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel



vorin Alk eine gerade oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen ist, die eine Carboxygruppe oder eine Carbamoyl- oder eine Carbalkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen enthält und außerdem noch durch eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, Alkylmercaptogruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, Alkoxygruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, Phenylgruppe, Guanidinogruppe, Ureidogruppe oder eine Mercaptogruppe substituiert sein kann, wobei die Mercaptogruppe zusammen mit der Carboxygruppe auch einen fünf- oder sechsgliedrigen Thiolactonring bilden kann, R_4 Wasserstoff oder eine Methylgruppe ist oder zusammen mit Alk und dem N-Atom einen gesättigten, gegebenenfalls eine Hydroxygruppe enthaltenden fünfgliedrigen Ring bildet und R_1 bis R_3 gleich oder verschieden sind und Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten und deren Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind pharmakodynamisch wirksam und eignen sich beispielsweise zur Prophylaxe und

Behandlung von Herzerkrankungen, wie Herzischämie, Herzinfarkt und Rhythmusstörungen des Herzens.

Folgende Verbindungen gehören beispielsweise zu den erfindungsgemäßen Stoffen:

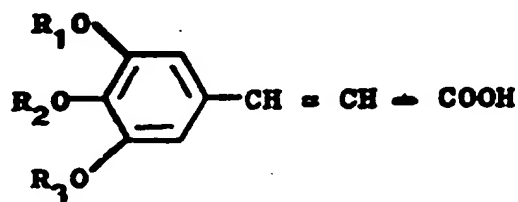
ω -(3,4,5-Triäthoxycinnamoylamino)-pentansäure, β -(3,4,5-Tripropoxy-cinnamoylamino)-propionsäure, ω -(3-Methoxy-4-äthoxy-5-propoxy-cinnamoylamino)-dodecansäure, γ -(3,4,5-Trimethoxycinnamoylamino)-acrylsäure, α -(3,4,5-Trimethoxycinnamoylamino)-crotonsäure, ω -(3,4,5-Trimethoxycinnamoylamino)-hexen-(2)-säure, ω -(3,4,5-Trimethoxycinnamoyl-N-methylamino)-hexansäure, N-Methyl-N-(3,4,5-trimethoxycinnamoyl)-glycine, ω -(3,4,5-Trimethoxycinnamoylamino)-hexansäureamid, 10-(3,4,5-Trimethoxycinnamoylamino)-decansäureamid, ω -(3,4,5-Trimethoxycinnamoylamino)-methylhexanoat, N-3,4,5-Trimethoxycinnamoylamino-äthylacetat, ω -(N-3,4,5-trimethoxy-cinnamoylamino)-isopropylvalerat, ω -(N-3,4,5-Triäthoxycinnamoylamino)-propylisobutyrat, ω -(N-3,4,5-Trimethoxycinnamoylamino)-amyl-octanoat, ω -(3,4,5-Trimethoxycinnamoylamino)-2-äthylmercaptobuttersäure, ω -(3,4,5-Trimethoxycinnamoylamino)-3-guanidinovaleriansäure, ω -(3,4,5-Trimethoxycinnamoylamino)-2-ureido-hexansäure, d,1-2-(N-3,4,5-Trimethoxycinnamoyl-amino)-4-(methylsulfonyl)-buttersäure, 2-(N-3,4,5-Trimethoxycinnamoyl-amino)-5-(hexylsulfonyl-pentansäure, 2-(N-3,4,5-Trimethoxycinnamoyl-amino)-3-(hexylmercapto)-propionsäure, 2-(N-3,4,5-Trimethoxycinnamoyl-amino)-4-mercaptobuttersäure, 2-(N-3,4,5-Trimethoxycinnamoyl-amino)-5-mercaptopentansäure, 2-(N-3,4,5-Trimethoxycinnamoylamino)-caprothiolacton, D-N-(3,4,5-Tripropoxycinnamoyl)-prolin, D,L-N-(3,4,5-Trimethoxycinnamoyl)-alanin, D,L-N-(3,4,5-Trimethoxycinnamoyl)-hydroxyprolin, D,L-N-(3,4,5-Trimethoxycinnamoyl)-cystein.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann dadurch erfolgen, daß man in an sich bekannter Weise ein Amino-carbonsäurederivat der allgemeinen Formel



II

worin R_4 und Alk die oben angegebene Bedeutung haben mit einer Zimtsäure der allgemeinen Formel



III

deren Carboxylgruppe auch aktiviert sein kann, umgesetzt und gegebenenfalls in den erhaltenen Verbindungen einen vorhandenen Thiolactonring aufspaltet und/oder eine veresterte Carboxygruppe in an sich bekannter Weise zur Carboxygruppe verseift.

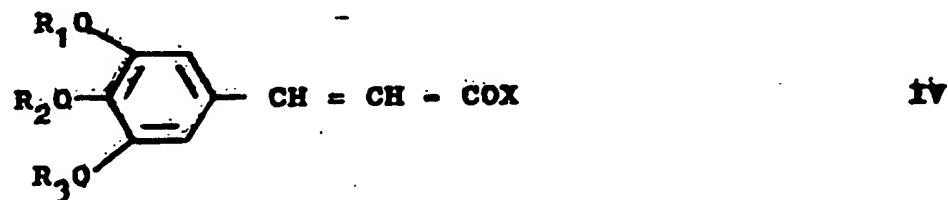
Beispiele für Verbindungen der Formel II sind:

Glycin, Cystein, Alanin, Valin, Phenylalanin, Prolin, 12-Aminododecansäure, 12-Amino-dodecen-(2)-säure, 3-Amino-acrylsäure, 4-Amino-crotonsäure, 12-Amino-dodecansäureamid, Aminoacetamid, 3-Aminopropionamid, 4-Aminobutyramid, 12-Amino-dodecansäure-äthylester, 2-Amino-amylacetat, 3-Amino-methylpropionat, 5-Amino-isopropyl-valerat, t-Butyl-(4-aminobutyrat, Methionin, 2-Amino-5-hexylthio-valeriansäure, 2-Amino-4-methylsulfonyl-buttersäure, 2-Amino-6-methoxy-hexansäure, 2-Amino-5-hexoxy-valeriansäure.

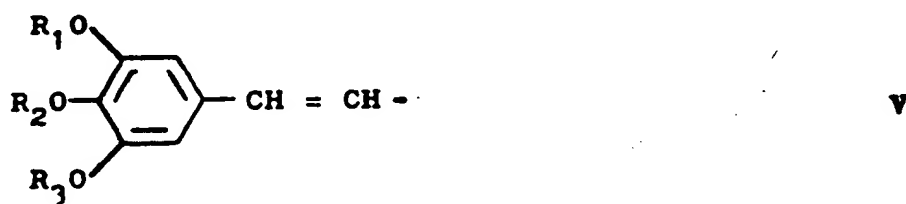
Beispiele für Verbindungen der Formel III sind:

3,4,5-Trimethoxy-zimtsäure, 3,4,5-Triäthoxy-zimtsäure, 3,4,5-Tripropoxy-zimtsäure, 3,4,5-Triisopropoxy-zimtsäure, 3,5-Dimethoxy-4-äthoxy-zimtsäure, 3-Methoxy-4-äthoxy-5-propoxy-

Wird eine Zimtsäure der Formel III mit aktivierter Carboxylgruppe eingesetzt, dann handelt es sich vorzugsweise um Verbindungen der allgemeinen Formel



worin X ein Halogenatom, die Gruppe $-\text{N}\equiv\text{N}$, eine Gruppe der Formel $-\text{OR}'$, SR' oder eine Gruppe der Formel $-\text{O}-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{OP}(\text{OR}')_2$, $-\text{O}-\text{As}(\text{OR}')_2$ oder $-\text{OCO}-\text{R}''$ bedeutet. Hierbei bedeutet R' einen Alkylrest oder im Falle von $-\text{OR}'$ beziehungsweise SR' beispielsweise auch einen Phenylrest, p-Nitro-phenylrest, Cyan-methylrest oder Carboxymethylrest; R'' kann einen geraden oder verzweigten Alkylrest, einen Alkoxyrest, einen Phenoxyrest, einen Carbobenzoxystrest oder auch den Rest



bedeuten.

Falls X ein Halogenatom bedeutet, handelt es sich vorzugsweise um Chlor oder Brom; falls R' beziehungsweise R''

Alkylreste oder Alkoxyreste bedeuten, dann sind diese vorzugsweise niedermolekular und bestehen aus 1 bis 6 C-Atomen. Bei den verseifbaren Carbalkoxygruppen handelt es sich um solche, deren Alkoxyrest aus 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 C-Atomen besteht.

Die Umsetzung mit einer Verbindung der Formel III beziehungsweise IV wird beispielsweise in einem üblichen Lösungs- oder Suspensionsmittel wie Wasser, gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsvermittlers (zum Beispiel niedere aliphatische Alkohole, niedere aliphatische Ketone, Dimethylformamid) oder in indifferenten Mitteln durchgeführt. Häufig, insbesondere wenn X (Formel IV) ein Halogenatom oder die Gruppe $-\text{OCOR}^*$ bedeutet, ist die Gegenwart eines säurebindenden Stoffes wie Alkalihydroxiden, Alkalicarbonaten, Alkalihydrogencarbonaten, Alkaliacetaten, Erdalkalicarbonaten, Trialkylaminen, Pyridin und ähnlichen oder überschüssiger Verbindung der Formel II zweckmäßig. Dabei kann das säurebindende Agens auch gleichzeitig allein oder im Gemisch mit anderen üblichen Mitteln als Lösungsmittel benutzt werden (zum Beispiel Pyridin). Falls die freie Zimtsäure (Verbindung der Formel III) verwendet wird, ist die Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Dicyclohexylcarbodiimid, Schwefligsäure-bis-alkylamiden (zum Beispiel $\text{SO}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]_2$), N,N'-Carbonyldiimidazol und so weiter erforderlich (Organic Reactions, Vol. 12, 1962, Seiten 205 und 239). Falls die Ausgangsverbindungen der Formel II eine freie Carboxylgruppe enthält, ist es häufig zweckmäßig, diese vorher mit Benzylalkohol oder einem niederen aliphatischen Alkohol (1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 C-Atome) zu verestern. Dies gilt insbesondere für die Umsetzung mit einer freien Zimtsäure der Formel III. In den Endprodukten können derartige Estergruppen mittels Basen, beispielsweise alkoholischer Alkalilauge (zum Beispiel methanolische KOH) oder gegebenenfalls auch mittels Mineralsäuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure in alkoholischer oder wässrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen zwischen 20 und 100° C abgespalten werden.

Falls in Verbindungen der Formel II der Rest Alk eine Carboxygruppe enthält, kann diese Verbindung auch als Alkalisalz (beispielsweise Natriumsalz) eingesetzt werden. Dies gilt insbesondere, wenn das Symbol X der anderen Reaktionskomponente der Formel IV ein Halogenatom ist. In der Praxis wird das Verfahren so durchgeführt, daß die freie Aminosäure in etwa der gleichen Gewichtsmenge Wasser aufgeschlämmt und mit etwa 30prozentiger Natronlauge neutralisiert wird. Gegebenenfalls wird überschüssige Natronlauge als Säureakzeptor zugesetzt. Das Gemisch wird auf -5 bis $+5^{\circ}$ C abgekühlt, und hierauf wird das trisubstituierte Cinnamoylchlorid allmählich unter Rühren eingetragen, wobei die Temperatur unterhalb 5° C gehalten wird. Das Molverhältnis der Aminosäure zum Cinnamoylchlorid beträgt etwa 1 bis 1,5 : 1. Die erhaltene Lösung wird längere Zeit (zum Beispiel 1 bis 4 Tage) gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird die Lösung mit Aktivkohle entfärbt, anschließend mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure auf einen pH-Wert von 3 neutralisiert. Die ausgeschiedene Fällung wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet und anschließend aus Wasser oder Äthanol umkristallisiert.

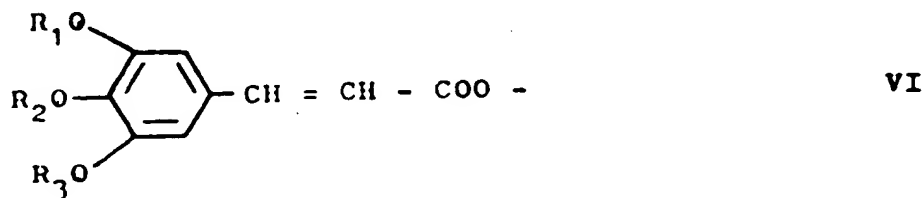
2250000

Die Verbindung der Formel II kann auch in Form eines Derivats eingesetzt werden, in dem die umzusetzende Aminogruppe in einer aktivierten Form vorliegt. Eine derartige Aktivierung der Aminogruppe kann zum Beispiel durch Umwandlung in den Isocyanatrest (OCN(R₄)-Alk mittels Phosgen nach der in Liebigs Annalen der Chemie 575 (1952) 217 beschriebenen Methode oder durch Überführung in ein Dialkyl-phosphorigsäureamid ((AlkylO)₂P-N(R₄)-Alk; Alkyl: zum Beispiel niederer Alkylrest) nach der in Am. Soc. 73, (1951) 501; 74 (1952) 5304, 5307, 5309 Methode erfolgen. Ebenso ist es möglich, anstelle des Amins der Formel II die entsprechende Phosphorazoverbindung einzusetzen, die durch Einwirkung von 2 Mol der Verbindung II auf PCl₃ erhalten werden kann (siehe Angew. Chem. 67 (1955) 471 ff.).

Im allgemeinen wird das erfindungsgemäße Verfahren bei Temperaturen zwischen -10 und +150° C durchgeführt. Unabhängig von den oben angegebenen Verfahrensbedingungen kommen ganz allgemein die bei Peptidsynthesen üblichen Arbeitsweisen und Verfahrensbedingungen in Betracht (siehe beispielsweise Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 8 (1952) Seiten 655 ff. und Organic Reactions, Vol. 12 (1962) Seiten 157 ff.).

Die Aufspaltung des Thiolactonrings wird nach den hierfür bekannten Methoden, vorzugsweise mit basischen Spaltungsmitteln wie NaOH, Ammoniak oder niederem aliphatischen Alkoholat insbesondere 1 bis 3 (1 bis 6 \sqrt{C} -Atome; zum Beispiel Natriummethylat in Methanol) bei Temperaturen die beispielsweise zwischen 20 und 60° C liegen, durchgeführt.

Die Herstellung des Anhydrids der Formel IV, worin X die Gruppe



ist, kann durch Umsetzung der entsprechenden Zimtsäure mit Acetanhydrid analog der Vorschrift in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 8, Seite 478 (1952) erfolgen.

Die Herstellung gemischter Anhydride der Formel IV, worin X zum Beispiel die Gruppe $-\text{OCOR}''$ ist und R'' eine Alkoxy- oder Phenoxygruppe ist und deren weitere Umsetzung kann auch in einem Arbeitsgang durchgeführt werden, indem man nach G.P. Schiemenz und H. Engelhard (Chem. Ber. 92 (1959) 857) die entsprechende Zimtsäure mit einem Chlorameisensäurealkylester (zum Beispiel niederer Alkylester wie Äthylester) oder Chlorameisensäurephenylester in Gegenwart eines tertiärenamins zur Reaktion bringt und mit dem Aminocarbonsäurederivat der Formel II zu Verbindungen der Formel I umsetzt. Diese Reaktion wird vorzugsweise in einem inerten organischen Mittel wie Benzol oder Toluol zwischen -10 und $+100^\circ \text{C}$ durchgeführt.

Ausgangsverbindungen der Formel IV, worin X die Gruppe $-\text{NHN}$ ist, können beispielsweise aus den entsprechenden Säurehydraziden mittels salpetriger Säure erhalten werden. (siehe Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 8 (1952) Seite 681).

Ausgangsverbindungen der Formel IV, worin X eine Gruppe der Formel $-\text{O}-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{OP}(\text{OR}')_2$ oder $-\text{OAs}(\text{OR}')_2$ bedeutet, können beispielsweise aus Verbindungen der Formel IV, worin X ein Halogenatom ist, durch Umsetzung mit entsprechenden Arsenigsäureestersalzen, Phosphorigsäureestersalzen beziehungsweise primären Sulfaten oder Phosphaten erhalten werden.

Ausgangsverbindungen der Formel IV, worin X die Gruppe $-\text{OCO}-\text{R}''$ ist, können beispielsweise aus Alkalisalzen der Formel III erhalten werden, in dem diese mit Verbindungen der Formel $\text{Hal}-\text{CO}-\text{R}''$ (Hal, Chlor oder Brom) umgesetzt werden.

Falls Alk eine Carboxygruppe enthält, können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in üblicher Weise in ihre Metallsalze überführt werden. Es kommen hierbei die pharmakologisch verträglichen Metallsalze, insbesondere Alkali- oder Erdalkalisalze, wie die Natrium-, Kalium-, Magnesium- und Calciumsalze oder auch Aluminiumsalze in Betracht. Die Herstellung

erfolgt beispielsweise mittels Alkali- oder Erdalkalihydroxyden, -carbonaten, -alkoholaten oder -acetaten.

Falls basische Gruppen vorhanden sind, beispielsweise die Guanidinogruppe, können auch die entsprechenden Säureadditionssalze hergestellt werden.

Die Verbindungen, die asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und in der Regel als Racemate anfallen, können in an sich bekannter Weise, zum Beispiel mittels einer optisch aktiven Base, in die optisch aktiven Isomere gespalten werden. Es ist aber auch möglich, von vornherein optisch aktive Ausgangsstoffe einzusetzen, wobei dann als Endprodukt eine entsprechend optisch aktive Form erhalten wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen beziehungsweise Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen, gegebenenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen, wobei vor allem Kalium- und Magnesiumaspartat bevorzugt werden. Die Herstellung der Arzneimittel kann unter Verwendung der bekannten und üblichen pharmazeutischen Trägermittel und Hilfsstoffe erfolgen.

Die Arzneimittel können beispielsweise enteral, parenteral, oral, perlingual oder in Form von Sprays angewendet werden. Die Verabreichung kann zum Beispiel in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Züpfchen, Liquida oder Aerosolen erfolgen. Als Liquida kommen zum Beispiel in Frage ölige oder wässrige Lösungen oder Suspensionen, Emulsionen, injizierbare wässrige oder ölige Lösungen oder Suspensionen.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde am nar-
kotisierten Hund mit akut herbeigeführter Coronarstenose in
Anlehnung an die Methode von G. V. Anrep und H. Häusler
(J. Physiol. 65 (1928) 357 - 373) untersucht. Sie bewirken
zum Beispiel eine Verbesserung der Durchblutung im Versor-
gungsbereich des verengten Coronargefäßes.

Als allgemeiner Dosisbereich für Wirkung kommt zum Beispiel
0,5 bis 50 mg/kg bei intravenöser und 1 bis 200 mg/kg bei
oraler Applikation in Frage.

Besonders günstige Wirkung zeigen beispielsweise Verbindungen
der Formel I, worin R_1 , R_2 und R_3 Methylgruppen, R_4 Wasserstoff
oder eine Methylgruppe bedeuten und Alk ein gerader oder ver-
zweigter aliphatischer Carboxyalkyl-(1)-rest aus 2 bis 11 Koh-
lenstoffatomen, vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatomen ist und
sich die Carboxygruppe in 1-Stellung oder in ω -Stellung des
Alkylrestes befindet. Eine zusätzliche Substitution von
Alk kommt insbesondere dann in Frage, falls Alk ein gerader
oder verzweigter 1-Carboxy-alkyl-(1)-rest ist und zwar durch
eine Mercaptogruppe, eine Alkylmercaptogruppe mit 1 bis 3
Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlen-
stoffatomen, eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlen-
stoffatomen, eine Phenylgruppe, eine Guanidinogruppe oder
eine Ureidogruppe, wobei ein solcher Substituent dann vor-
zugsweise in 2, 3 oder ω -Stellung sitzt.

Falls die Mercaptogruppe von Alk mit der Carboxylgruppe einen
Ring bildet, dann handelt es sich insbesondere um den Cystein-
thiolacton- beziehungsweise Homocysteinthiolactonring, wobei
widerum R_1 , R_2 und R_3 Methylgruppen sind und R_4 Wasserstoff
oder eine Methylgruppe ist.

Falls R_4 mit dem Stickstoffatom und Alk einen gesättigten fünfgliedrigen Ring bildet, stellt die Gruppe



insbesondere den 2-Carboxy-pyrrolidinyl-(1)-rest (Prolin) oder den 2-Carboxy-4-hydroxy-pyrrolidinyl-(1)-rest (Hydroxyprolin) dar, wobei R_1 , R_2 und R_3 vorzugsweise Methylgruppen sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen bzw. Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen, gegebenenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch bzw. pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel kann unter Verwendung der bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstiger üblicher Träger- und Verdünnungsmittel erfolgen.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen z. B. solche Stoffe in Frage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen bzw. angegeben sind: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 u. ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete Cantor KG. Aulendorf i. Württ. 1971.

Beispiele hierfür sind Gelatine, natürliche Zucker wie Rohrzucker oder Milchzucker, Lecithin, Pektin, Stärke (zum Beispiel Maisstärke), Tylose, Talkum, Lycopodium, Kieselsäure (zum Beispiel kolloidale), Cellulose, Cellulosederivate (zum Beispiel Celluloseäther, bei denen die Cellulose-Hydroxygruppen teilweise mit niederen gesättigten aliphatischen Alkoholen und/oder niederen gesättigten aliphatischen Oxyalkoholen veräthert sind, zum Beispiel Methyl-oxypropylcellulose), Stearate, Magnesium und Calciumsalze von Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen, insbesondere der gesättigten (zum Beispiel Stearate), Emulgatoren, Öle und Fette, insbesondere pflanzliche (zum Beispiel Erdnusöl, Ricinusöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl, Mono-, Di- und Triglyceride von gesättigten Fettsäuren $C_{12}H_{24}O_2$ bis $C_{18}H_{36}O_2$ und deren Gemische), pharmazeutisch verträgliche ein- oder mehrwertige Alkohole

und Polyglykole wie Polyäthylenglykole sowie Derivate hiervon, Ester von aliphatischen gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren (2 bis 22 C-Atome, insbesondere 10 bis 18 C-Atome) mit einwertigen aliphatischen Alkoholen (1 bis 20 C-Atome) oder mehrwertigen Alkoholen wie Glykolen, Glycerin, Diäthylenglykol, Pentaerythrit, Sorbit, Mannit und so weiter, die gegebenenfalls auch veräthert sein können, Benzylbenzoat, Dioxolane, Glycerinformale, Glycolfurole, Dimethylacetamid, Lactamide, Lactate, Äthylcarbonate, Silicone (insbesondere mittelviskose Dimethylpolysiloxane) und Ähnliche.

Zur Herstellung von Lösungen kommen beispielsweise Wasser oder physiologisch verträgliche organische Lösungsmittel in Frage, wie zum Beispiel Äthanol, 1,2-Propylenglykol, Polyglykole und deren Derivate, Dimethylsulfoxyd, Fettalkohole, Triglyceride, Partialester des Glycerins, Paraffine und Ähnliche.

Bei der Herstellung der Zubereitungen können bekannte und übliche Lösungsvermittler verwendet werden. Als Lösungsvermittler kommen beispielsweise in Frage: Polyoxyäthylierte Fette, polyoxyäthylierte Oleotriglyceride, linolisierte Oleotriglyceride. Beispiele für Oleotriglyceride sind Olivenöl, Erdnusöl, Rizinusöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl (siehe auch Dr.H.P.Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete 1971, Seite 191 bis 195). Polyoxyäthyliert bedeutet hierbei, daß die betreffenden Stoffe Polyoxyäthylenketten enthalten, deren Polymerisationsgrad im allgemeinen zwischen 2 bis 40 und insbesondere zwischen 10 bis 20 liegt. Solche polyoxyäthylierten Stoffe können beispielsweise durch Umsetzung der entsprechenden Glyceride mit Äthylenoxyd erhalten werden (zum Beispiel 40 Mol Äthylenoxyd pro Mol Glycerid).

Darüberhinaus ist der Zusatz von Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Puffersubstanzen, Geschmackskorrigenzen, Antioxydantien und Komplexbildnern (zum Beispiel Äthylen-diaminotetraessigsäure) und dergleichen möglich. Gegebenenfalls ist zur Stabilisierung des Wirkstoffmoleküls mit physiologisch verträglichen Säuren oder Puffern auf einem pH-Bereich von ca. 3 bis 7 einzustellen. Im allgemeinen wird ein möglichst neutraler bis schwach saurer (bis pH 5) pH-Wert bevorzugt.

Als Antioxydantien kommen beispielsweise Natriummetabisulfit, Ascorbinsäure, Gallussäure, Gallussäure-alkylester, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajaretsäure, Tocpherole sowie Tocopherole + Synergisten (Stoffe die Schwermetalle durch Komplexbildung binden, beispielsweise Lecithin, Ascorbinsäure, Phosphorsäure) zur Anwendung. Der Zusatz der Synergisten steigert die antioxygene Wirkung der Tocopherole erheblich.

Als Konservierungsmittel kommen beispielsweise Sorbinsäure, p-Hydroxybenzoesäureester (zum Beispiel Niederalkylester), Benzoesäure, Natriumbenzoat, Trichlorisobutylalkohol, Phenol, Cresol, Benzethoniumchlorid und Formalinderivate in Betracht.

Die pharmakologische und galenische Handhabung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach den üblichen Standardmethoden. Beispielsweise werden Wirkstoff(e) und Hilfs- beziehungsweise Trägerstoffe durch Rühren oder Homogenisieren (zum Beispiel mittels Kolloidmühlen, Kugelmühlen) gut vermischt, wobei im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 20 und 80° C, vorzugsweise 20 bis 50° C gearbeitet wird.

Die Arzneimittel können zum Beispiel oral, parenteral, rectal, vaginal, perlingual oder lokal angewendet werden.

Insbesondere ist auch der Zusatz anderer Arzneimittelwirkstoffe, vor allem von

möglich beziehungsweise günstig.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen am narkotisierten Hund mit akut herbeigeführter Coronarstenose eine gute Verbesserung der Durchblutung im Versorgungsbereich des verengten Coronargefäßes.

Diese Wirkung ist mit der Wirkung bekannter Arzneimittel, die Nitroglycerin als Wirkstoff enthalten, vergleichbar.

Die niedrigste, bereits wirksame Dosis in dem oben angegebenen Tierversuch ist beispielsweise 1 mg/kg oral, 0,5 mg/kg intravenös.

Als allgemeiner Dosisbereich für Wirkung (Tierversuch wie oben) kommt beispielsweise infrage: 1 bis 500 mg/kg oral, 0,5 bis 50 mg/kg intravenös.

Indikationen für die die erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht kommen: Prophylaxe und Behandlung von Herzerkrankungen wie Ischämie, Thrombosen, Infarkt, Rhythmus- und Reizleitungsstörungen.

Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten im allgemeinen zwischen 10 bis 1000 mg der erfindungsgemäßen aktiven Komponente(n).

Die Verabreichung kann beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragées, Zäpfchen, Salben, Gelees, Cremes, Puder, Liquida, Stäubepulver oder Aerosolen erfolgen. Als Liquida kommen zum Beispiel in Frage: Ölige oder wässrige Lösungen oder Suspensionen, Emulsionen. Bevorzugte Anwendungsformen sind Tabletten, die zwischen 50 und 1000 mg oder Lösungen, die zwischen 0,5 bis 20 % an aktiver Substanz enthalten.

Die Einzeldosis der erfindungsgemäßen aktiven Komponenten kann beispielsweise liegen

- a) bei oralen Arzneiformen zwischen 50 mg bis 750 mg,
- b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös, intramuskulär) zwischen 10 mg bis 500 mg.

- (Die Dosen sind jeweils bezogen auf die freie Base.) -

Beispielsweise können 3 mal täglich 1 bis 3 Tabletten mit einem Gehalt von 50 bis 1000 mg wirksamer Substanz oder zum Beispiel bei intravenöser Injektion 1 bis 3 mal täglich eine Ampulle von 1 bis 10 ml Inhalt mit 10 bis 1000 mg Substanz empfohlen werden. Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis beispielsweise 300 mg; die maximale tägliche Dosis soll nicht über 9000 mg liegen.

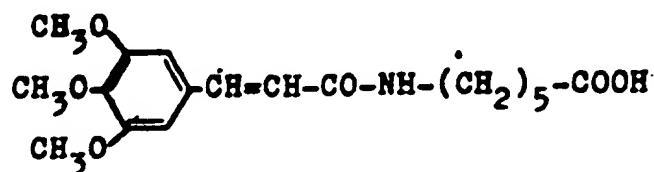
Für die Behandlung von Hunden und Katzen liegt die orale Einzeldosis im allgemeinen zwischen ungefähr 10 und 250 mg/kg Körpergewicht; die parenterale Dosis ungefähr zwischen 2 bis 250 mg/kg Körpergewicht.

Die akute Toxizität der erfindungsgemäßen Verbindungen an der Maus (ausgedrückt durch die LD 50 mg/kg; Methode nach Miller und Tainter: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 57 (1944) 261) liegt beispielsweise bei oraler Applikation zwischen 2000 und 8000 mg/kg (beziehungsweise oberhalb 2000 mg/kg).

Die Arzneimittel können in der Humanmedizin, der Veterinärmedizin sowie in der Landwirtschaft allein oder im Gemisch mit anderen pharmakologisch aktiven Stoffen verwendet werden.

Beispiel 1

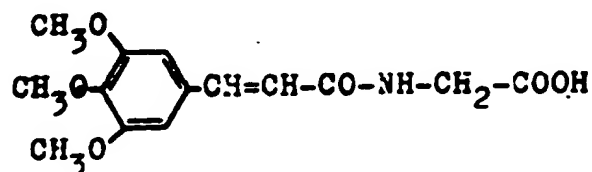
ω -(3,4,5-Trimethoxycinnamoylamino)-hexansäure



Eine Lösung von 13,1 g ω -Aminohexansäure in Natronlauge (8g NaOH/50 ml Wasser) wird unter Rühren bei Raumtemperatur allmählich mit 28,2 g (0,11 Mol) 3,4,5-Trimethoxycinnamoylchlorid versetzt. Anschließend wird eine Stunde weitergerührt und dann 60 ml 18%ige Salzsäure zugegeben. Das zunächst ölig anfallende Produkt wird nach 1 tägigem Stehen fest und aus Äthanol-Wasser (3:7) umkristallisiert. Ausbeute 14 g. P. 140 - 141° C.

Beispiel 2

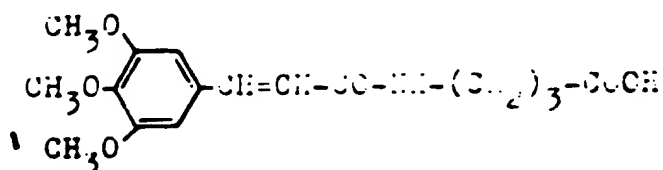
N-(3,4,5-Trimethoxycinnamoyl)-glycin



Eine Lösung von 3,8 g (0,05 Mol) Glycin in Natronlauge (6 g NaOH/100 ml Wasser) wird unter Rühren bei Raumtemperatur allmählich mit 12,8 g (0,05 Mol) 3,4,5-Trimethoxycinnamoylchlorid versetzt. Anschließend wird eine Stunde weitergerührt und dann mit 60 ml 18 %iger Salzsäure angesäuert. Das Produkt wird mit Äther extrahiert und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 3 g. P. 164 - 165° C.

Beispiel 3

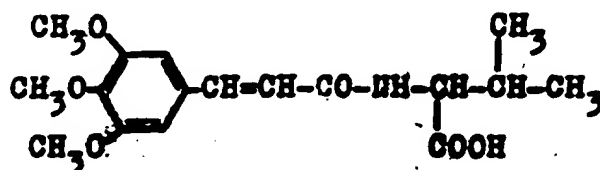
γ -(3,4,5-Trimethoxycinnamoylamino)-buttersäure



Eine Lösung von 5,9 g (0,05 Mol) β -Aminobuttersäure in Natronlauge (6 g NaOH/100 ml Wasser) wird unter Rühren bei Raumtemperatur allmählich mit 12,8 g (0,05 Mol) 3,4,5-Trimethoxycinnamoylchlorid versetzt. Anschließend wird eine Stunde weitergerührt und dann unter Kühlen mit Eis mit 60 ml 18 %iger Salzsäure angesäuert. Das Produkt wird mit Äther extrahiert und aus Chloroform umkristallisiert. Ausbeute 4 g. P. 150 - 151° C.

Beispiel 4

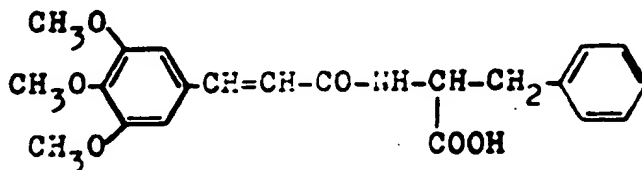
D,L-N-(3,4,5-Trimethoxycinnamoyl)-valin



Eine Lösung von 5,9 g (0,05 Mol) D,L-Valin in Natronlauge (6 g NaOH/100 ml Wasser) wird unter Rühren bei Raumtemperatur allmählich mit 12,8 g (0,05 Mol) 3,4,5-Trimethoxycinnamoylchlorid versetzt. Anschließend wird eine Stunde weitergerührt und dann unter Kühlen mit Eis mit 60 ml 18 %iger Salzsäure angesäuert. Das Produkt wird mit Äther extrahiert und aus 50 %igem Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 6 g. P. 196 - 198° C.

Beispiel 5

D,L-N-(3,4,5-Trimethoxycinnamoyl)-phenylalanin

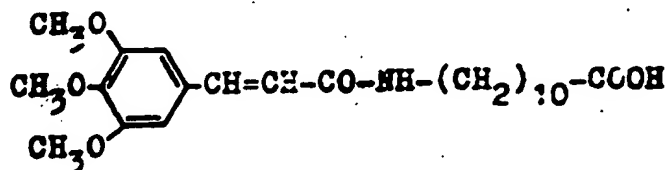


Eine Lösung von 7,5 g (0,05 Mol) D,L-Phenylalanin in Natronlauge (6 g NaOH/100 ml Wasser) und 25 ml Aceton wird unter Rühren bei 50° C mit einer Lösung von 12,8 g (0,05 Mol) 3,4,5-Trimethoxycinnamoylchlorid in 50 ml Aceton versetzt. Anschließend wird eine Stunde weitergerührt und dann unter

Kühlen mit Eis mit 50 ml 18 %iger Salzsäure angesäuert.
Das Aceton wird im Vakuum abgezogen, die wässrige Phase von der sirupösen Substanz abdekantiert. Durch Behandeln mit Äther wird ein festes Produkt erhalten, das aus Äthanol umkristallisiert wird. Ausbeute 8 g. F. 211 - 212° C.

Beispiel 6

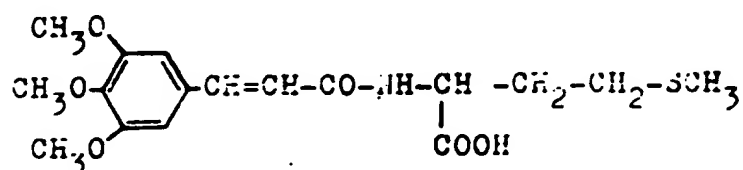
11-(3,4,5-Trimethoxycinnamoylamino)-undecansäure



Eine Lösung von 5 g (25 mMol) 11-Aminoundecansäure in Natronlauge (3 g NaOH/50 ml Wasser) und 20 ml Aceton wird unter Rühren bei 50° C mit einer Lösung von 6,4 g (25 mMol) 3,4,5-Trimethoxycinnamoylchlorid in 20 ml Aceton versetzt. Anschließend wird eine Stunde weitergerührt und dann unter Kühlen mit Eis mit 30 ml 18 %iger Salzsäure angesäuert. Das hierbei ausfallende Produkt wird aus 50 %igem Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 4 g. F. 116 - 117° C.

Beispiel 7

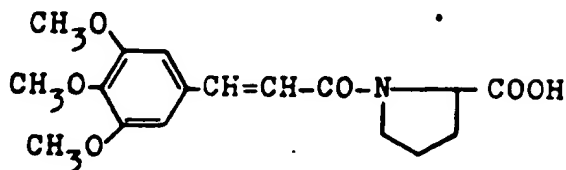
D,L-N-(3,4,5-Trimethoxycinnamoyl)-methionin



Eine Lösung von 7,5 g (0,05 Mol) D,L-Methionin in Natronlauge (6 g NaOH/100 ml Wasser) und 25 ml Aceton wird unter Rühren bei 50° C mit einer Lösung von 12,8 g (0,05 Mol) 3,4,5-Trimethoxycinnamoylchlorid in 50 ml Aceton versetzt. Anschließend wird eine Stunde weitergerührt, das Aceton abdestilliert und die zurückbleibende wässrige Lösung unter Kühlen mit Eis mit 60 ml 18 %iger Salzsäure angesäuert. Das hierbei ausfallende Produkt wird abgesaugt, gut mit Äther gewaschen und aus 50 %igem Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 8 g. F. 174 - 175° C.

Beispiel 8

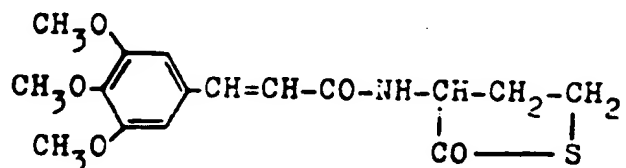
L-N-(3,4,5-Trimethoxycinnamoyl)-prolin



Eine Lösung von 5,8 g (0,05 Mol) L-Prolin in Natronlauge (6g NaOH/100 ml Wasser) und 25 ml Aceton wird unter Rühren bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 12,8 g (0,05 Mol) 3,4,5-Trimethoxycinnamoylchlorid in 50 ml Aceton versetzt. Danach wird eine Stunde weitergerührt, das Aceton abdestilliert und die zurückbleibende wässrige Lösung unter Kühlen mit Eis mit 60 ml 18 %iger Salzsäure angesäuert. Die ölig anfallende Säure wird abgetrennt, in 20 ml Äthanol gelöst und mit einer Lösung von NaOH in Äthanol neutralisiert. Das Natriumsalz der Titelsubstanz wird mit Äther gefällt und aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute 6 g. P. 116 - 120° C.

Beispiel 9

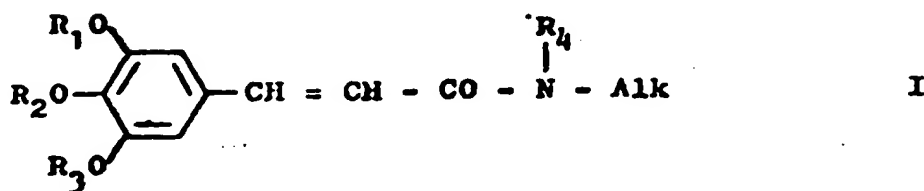
D,L-N-(3,4,5-Trimethoxycinnamoyl)-homocysteinthiolacton



Eine Lösung von 11,5 g (75 mMol) D,L-Homocysteinthiolacton.HCl in 100 ml Aceton und 12 ml Pyridin wird unter Rühren mit einer Lösung von 19 g (75 mMol) 3,4,5-Trimethoxycinnamoylchlorid in 50 ml Aceton versetzt und 1/2 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Reaktionslösung mit 20 ml Wasser verdünnt und das ausgefallene Produkt aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 10 g. P. 124° C.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

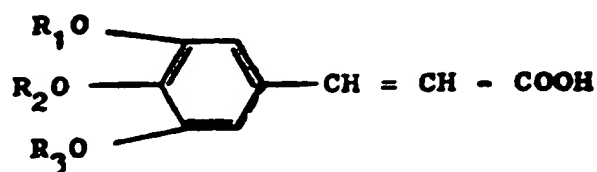


worin Alk eine gerade oder verzweigte, gesättigte oder un-
 gesättigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen ist,
 die eine Carboxygruppe ^{oder} eine Carbamoyl- oder eine Carbalk-
 oxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen enthält und außer-
 dem noch durch eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen,
 Alkylmercaptogruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, Alkoxygruppe mit
 1 bis 6 C-Atomen, Phenylgruppe, Guanidinogruppe, Ureidogruppe
 oder eine Mercaptogruppe substituiert sein kann, wobei die
 Mercaptogruppe zusammen mit der Carboxygruppe auch einen
 fünf- oder sechsgliedrigen Thiolactonring bilden kann, R₄
 Wasserstoff oder eine Methylgruppe ist oder zusammen mit
 Alk und dem N-Atom einen gesättigten, gegebenenfalls eine
 Hydroxygruppe enthaltenden fünfgliedrigen Ring bildet und
 R₁ bis R₃ gleich oder verschieden sind und Alkylreste mit
 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten und deren Salze, dadurch
 gekennzeichnet, daß man ein Aminocarbonsäurederivat der all-
 gemeinen Formel



II

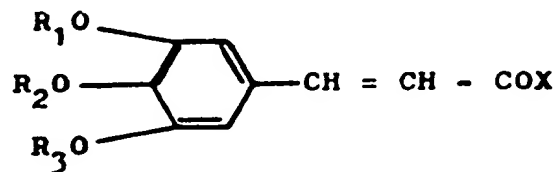
worin R_4 und Alk die oben angegebene Bedeutung haben mit einer Zimtsäure der allgemeinen Formel



III

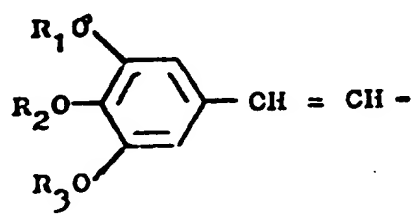
deren Carboxylgruppe auch aktiviert sein kann, umgesetzt und gegebenenfalls in den erhaltenen Verbindungen einen vorhandenen Thiolactonring aufspaltet und/oder eine veresterte Carboxygruppe zur Carboxygruppe verseift.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Zimtsäure der allgemeinen Formel III deren Carboxylgruppe aktiviert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



IV

worin X ein Halogenatom, die Gruppe $-N \equiv N$, eine Gruppe der Formel $-OR'$, SR' oder eine Gruppe der Formel $-O-SO_3H$, $-O-PO(OH)_2$, $-OP(OR')_2$, $-O-As(OR')_2$ oder $-OCO-R''$ bedeutet. Hierbei bedeutet R' einen Alkylrest oder im Falle von $-OR'$ beziehungsweise SR' beispielsweise auch einen Phenylrest, p-Nitro-phenylrest, Cyan-methylrest oder Carboxymethylrest; R'' kann einen geraden oder verzweigten Alkylrest, einen Alkoxyrest, einen Phenoxyst, einen Carbobenzoxyst oder auch den Rest

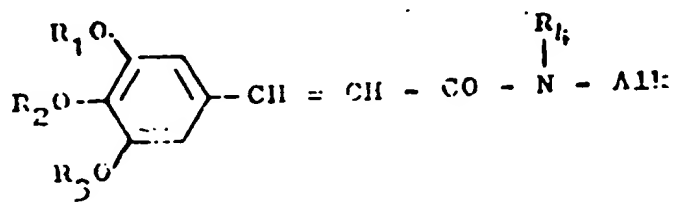


V

bedeuten, verwendet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die erhaltenen Verbindungen in ihre Salze überführt.

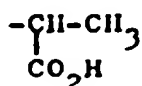
4. Verbindungen der allgemeinen Formel I



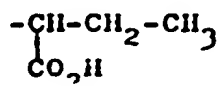
I

worin Alk eine gerade oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen ist, die eine Carboxygruppe, eine Carbamoyl- oder eine Carbalkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen enthält und außerdem noch durch eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, Alkylmercaptogruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, Alkoxygruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, Phenylgruppe, Guanidinogruppe, Ureidogruppe oder eine Mercaptogruppe substituiert sein kann, wobei die Mercaptogruppe zusammen mit der Carboxygruppe auch einen fünf- oder sechsgliedrigen Thiolactonring bilden kann, R_4 Wasserstoff oder eine Methylgruppe ist oder zusammen mit Alk und dem N-Atom einen gesättigten gegebenenfalls eine Hydroxygruppe enthaltenen fünfgliedrigen Ring bildet und R_1 bis R_3 gleich oder verschieden sind und Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten und deren Salze.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R_1 , R_2 und R_3 gleich sind und Methylreste, Äthylreste oder Propylreste bedeuten, R_4 Wasserstoff ist und Alk die Gruppe $-(CH_2)_n \cdot CO_2H$ ist, wobei n die Zahlen 1 bis 10 bedeutet.
6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R_1 , R_2 und R_3 gleich sind und Methylreste, Äthylreste oder Propylreste bedeuten, R_4 Wasserstoff ist und Alk die Gruppe $-(CH_2)_n \cdot CO_2H$ ist, wobei n 1, 2, 3 oder 4 ist.
7. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R_1 , R_2 und R_3 gleich sind und Methylreste, Äthylreste oder Propylreste bedeuten, R_4 Wasserstoff ist und Alk die Gruppe



oder



bedeutet, wobei ein Wasserstoffatom der Methylgruppe oder der CH_2 -Gruppe entweder durch einen Phenylrest oder einen Alkylmercaptorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Mercaptogruppe oder eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder die Guanidinogruppe oder die Ureidogruppe oder die Methylgruppe oder die Äthylgruppe oder die Propylgruppe oder die Isopropylgruppe oder eine Methoxy-, Äthoxy-, Propyloxy- oder Isopropyloxygruppe substituiert ist.

8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche.
9. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff mindestens eine Verbindung nach einem oder mehreren der oben genannten Ansprüche zusammen mit einem üblichen pharmakologischen Träger und/oder einem Verdünnungsmittel enthält.
10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Verbindung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen bzw. Verdünnungsmitteln zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet wird.
11. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der oben genannten Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln.

PL/Dr.Stm-he
25.5.73

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.